

Anthratancitone and its physiological saline synthesis

Patent Assignee: SHANGHAI ORGANIC CHEM INST CHINESE ACAD (SHAN-N)

Inventor: CHEN G; WU G; ZHOU W

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
CN 1113234	A	19951213	CN 94114311	A	19941229	199740 B

Priority Applications (No Type Date): CN 94114311 A 19941229

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan Pg	Main IPC	Filing Notes
CN 1113234	A		C07D-233/54	

Abstract (Basic): CN 1113234 A

The present invention relates to a method for preparing compound of the invented chemical constitutional formula (I) and its correspondent free alkali (II). In its constitutional formula A represents chlorhydric acid, sulfuric acid, hydrobromic acid, oxalic acid, maleic acid and perchloric acid, the inorganic and organic acid which can be matched with (II) to produce acceptable physiological salts, and S represents water solvent. The chemical name of said compound (I) is the solvate of physiological salt of 1,1,2,2,3-pentahydrogen-9-methyl-3 (2-methyl-imidazole-1-radical) methyl]-4-oxocarbazole, and is effective 5-HT3 receptor antagonist, and clinically it has the strong therapeutic effect for treating nausea and vomiting due to cis-platinum and noncis-platinum chemotherapy and radiotherapy.

Dwg.0/0

Title Terms: PHYSIOLOGICAL; SALINE; SYNTHESIS

Derwent Class: B02

International Patent Class (Main): C07D-233/54

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B07-D09



[12]发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94114311.2

[51]Int.Cl⁶

C07D233 / 54

[43]公开日 1995年12月13日

[22]申请日 94.12.29

[71]申请人 中国科学院上海有机化学研究所

地址 200032上海市枫林路354号

共同申请人 常州第三制药厂

[72]发明人 吴国生 周文娟 陈国平 金雄民
钱淑芹 陈茱清 王淑芬

[74]专利代理机构 江苏省专利事务所

代理人 徐冬涛 邵元领

说明书页数: 附图页数:

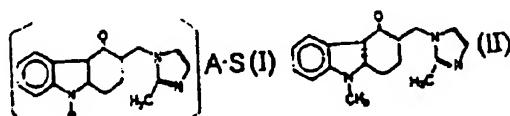
[54]发明名称 恩丹西酮及其生理盐的合成

[57]摘要

本项发明涉及制备化学结构式(I)的化合物及其相应的游离碱(II)的方法。

结构式中: A 表示盐酸、硫酸、氢溴酸、草酸、马来酸、高氯酸, 可以和(II)生成合格生理盐的无机和有机酸; S 表示为水的溶剂。

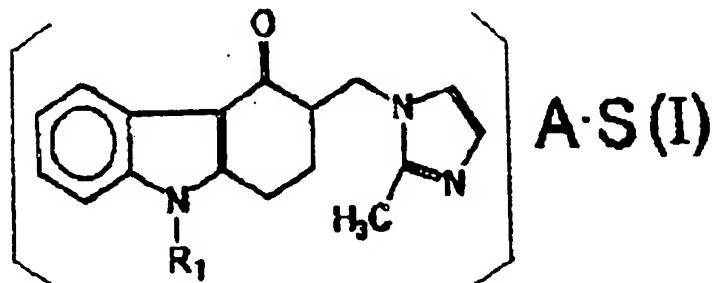
化合物(I)的化学名是 1, 1, 2, 2, 3-五氢-9-甲基-3-[(2-甲基-咪唑-1-基) 甲基]-4-氯代咔唑的生理盐的溶剂化物, 是有效的 5-HT₃ 受体拮抗剂, 临幊上对由顺铂、非顺铂化疗和放疗引起的恶心、呕吐具有强疗效。



(BJ)第 1456 号

权利要求书

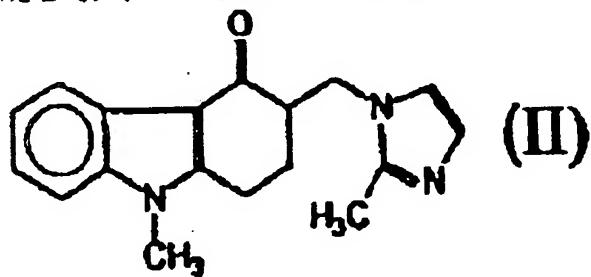
1. 通式(I)的制备方法:



结构式中: A表示盐酸、硫酸、氢溴酸、草酸、马来酸、有机酸或无机酸; S表示水溶剂; R₁表示 C₁~C₆的直链或脂环状烷基;

通式(I)的制备方法包括:

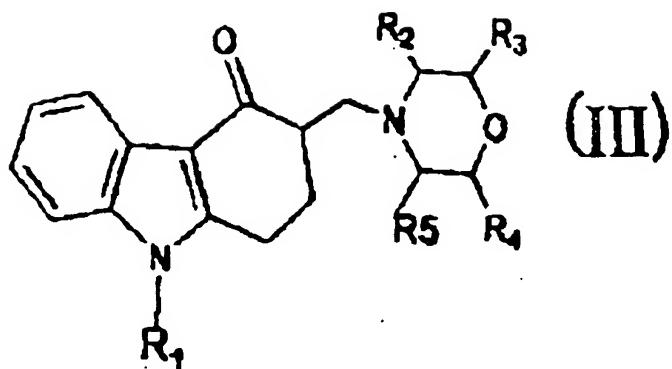
(A) 通式(II)的化合物或其被保护的衍生物或含量高于30%的反应混合物与A之间的固一液界面成盐反应;



(B) 通式(II)的化合物或其被保护的衍生物或含量高于30%的反应混合物与A之间的液一气界面成盐反应.

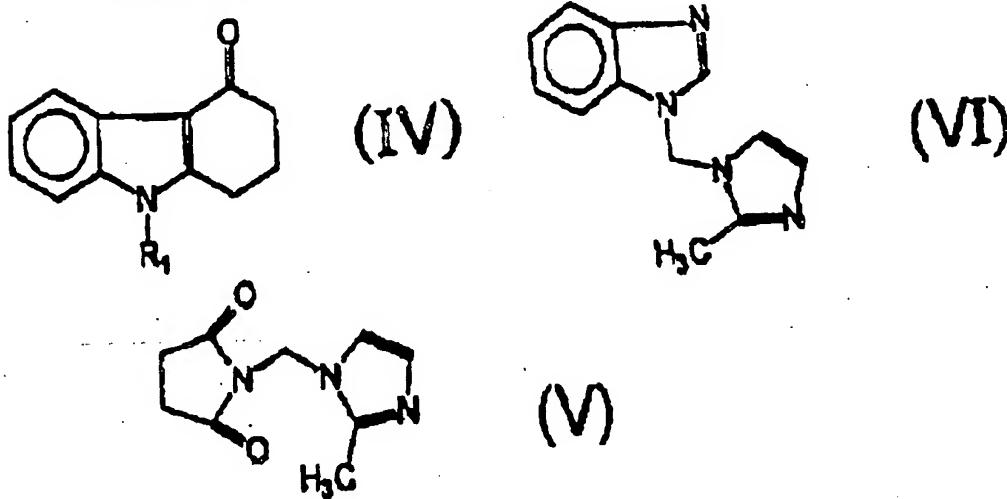
2. 根据权利要求1所述的通式(II)的制备方法:

(C) 通式(III)的化合物和2-甲基咪唑或其他胺交换反应;



结构式中： R_1 表示 $C_1 \sim C_6$ 的直链或脂环状烷基， R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 表示 $C_1 \sim C_6$ 短链正烷基或异烷基或氢原子， R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 可以是相同或不相同的取代基，或无取代基；

(D) 化学结构式(IV)化合物和化学结构式(V)或(VI)化合物的酮交换反应：

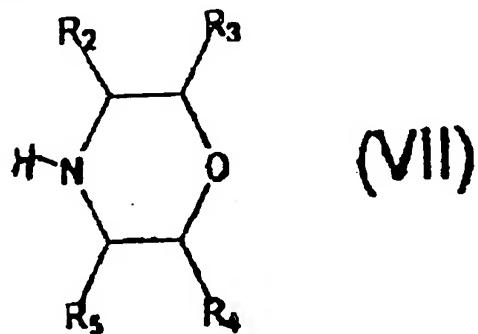


结构式中： R_1 表示 $C_1 \sim C_6$ 的直链或脂环烷基；

(E) 化学结构式(IV)化合物，多聚甲醛和2—甲基咪唑的催化缩合反应，反应中所用的固体催化剂是 $AgNO_3$ 、 Cu_2X_2 ($X = Cl, Br, I$)、 $Cu(OAc)_2$ 、 Al_2O_3 Lewis酸或它们的混合式复合催化剂。

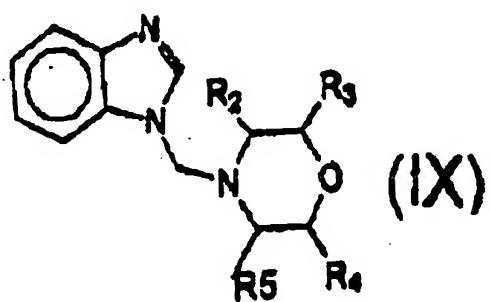
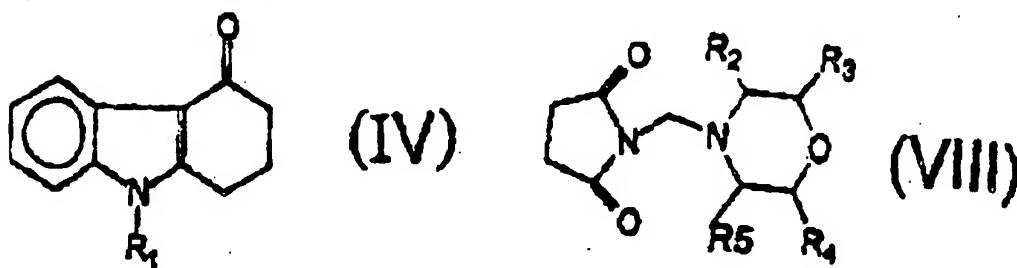
3. 根据权利要求2所述的制备化学结构式(III)的方法其中包括：

(F) 化学结构式(IV)化合物, 多聚甲醛和结构式(VII)化合物的催化缩合反应, 反应中所用的固体催化剂是 AgNO_3 、 Cu_2X_2 ($X = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$)、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 、 Al_2O_3 Lewis酸或它们的混合式复合催化剂或盐酸、硫酸、无机酸;



结构式中： R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 表示 $C_1 \sim C_3$ 的短链正烷基或异烷基或氢原子；

(G) 化学结构式(IV)化合物和化学结构式(VIII)或
(IX)化合物的酮交换反应;



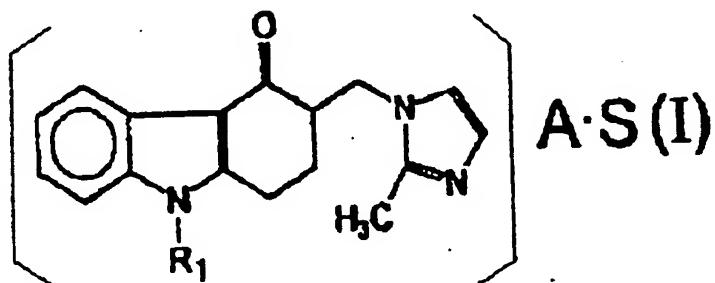
结构式中： R_1 表示 $C_1 \sim C_6$ 的直链或脂环烷基， R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 表示 $C_1 \sim C_3$ 的短链正烷基或异烷基或氢原子。

4. 根据权利要求1至3之一的制备恩丹西酮的众多重要中间体中，特别有用的化合物是1,1,2,2,3-五氢-9-甲基-3-[(2'-甲基咪唑基-1) -甲基] -4-氧化咪唑和二氧化硅或离子交换树脂的复合物。

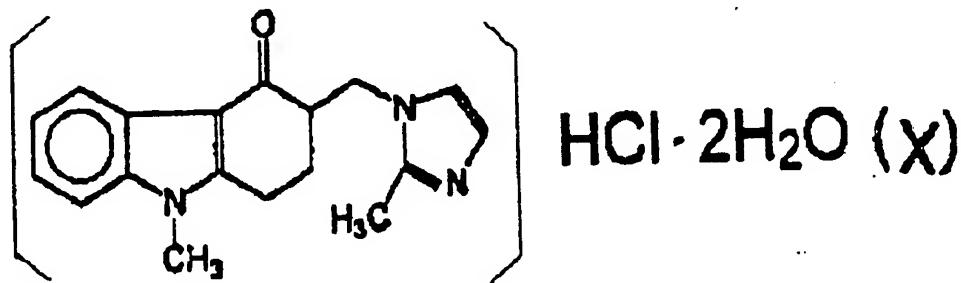
说 明 书

恩丹西酮及其生理盐的合成

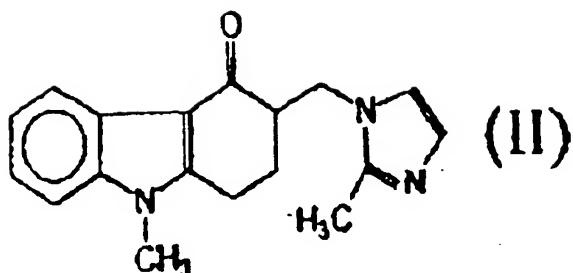
本发明涉及医药用的一种有机碱及其合格的生理盐和溶剂化物的制备，该种化合物的化学结构通式用式（I）表示：



结构式中：A表示盐酸、硫酸、氢溴酸、草酸、马来酸、无机酸或有机酸；S表示水溶剂；R₁表示C₁~C₆的直链或脂环状烷基。在医药上它的盐酸盐二水化合物（X）习惯商品名为盐酸恩丹西酮。



化学名为1,1,2,2,3-五氢-9-甲基-3-[(2'-甲基咪唑-1-基)-甲基]-4-氧化-咔唑。结构式用（II）表示：



根据本发明制备的该有机碱及其合格的生理盐和溶剂化物作为选择性 5 -羟基色胺($5-HT_1$)受体的拮抗剂是强有效的。现在称为 $5-HT_1$ 受体包括称为 $5-HT_1$, $5-HT_1M'$ 或 $5-HT_1$ ‘M-式’受体, 过去对这类受体已有较详细的描述。例如在下述若干论文中: Fozard, et al Eur. J. pharmacol., 1979, 59, 195~210; Ireland, Straughan, Tyers, Brit. J. pharmacol., 1982, 75 16p; Humphrey, Neuropharm 1984, 23, 1503~1570; Richardson et al, Nature 1985, 316, 126~131; Bradley et al, Neuropharm 1986, 25, 563~576. 已发现许多化合物是 $5-HT_1$ 受体的有效拮抗剂, 它们通常是氮杂双环衍生物, 苯甲酸衍生物或咪唑衍生物, 在下列专利中揭示了这些化合物的化学结构式; 它们是美国专利: 2100259 2125398 2131420 2132189 2145416 2152049 2153821 和 2169292. 欧洲专利: 111608 116255 158265 191562 210840 ~ 214772 219103 221702 226267 227215 230718 235878 242973 225545 220011 275669. 澳大利亚专利: 8767121. 德国公开专利: 3740352. 日本公开特许: 昭61-212521, 昭62-77380, 昭62-77381. 中国专利申请号85105643.

本项研究旨在发明批量生产恩丹西酮及其合格生理盐的新方法, 提供有实用价值和经济效益的生产工艺。

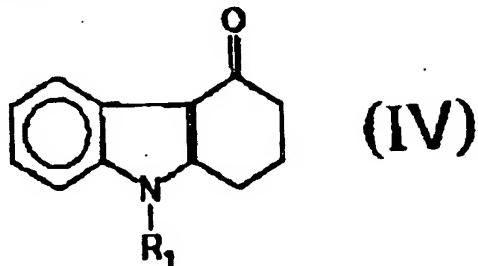
按照本专利提供的制备通式(I)化合物的第一种方法(A), 通式为(II)的化合物或含量大于30%的混合物被选择性

地作用于弱酸性离子交换树脂或硅酸G (<100目) 或卡普隆粉或硅藻土或阳性氧化铝载体上和合适浓度的无机酸或有机酸溶液，在固一液界面上发生反应，高选择性地得到通式(I)化合物。

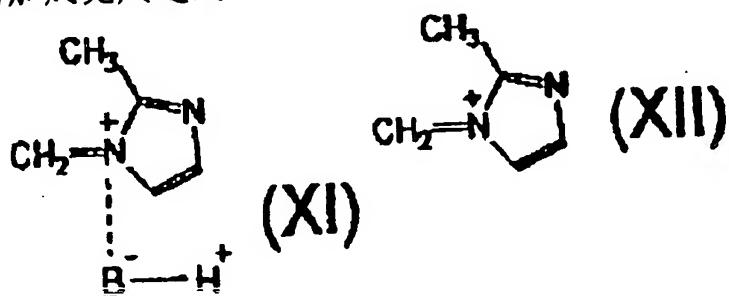
按照本专利提供的制备通式(I)化合物的第二种方法

(B)，通式为(II)的化合物或含量大于30%的混合物连续地加入到水-醇溶剂中，同时连续地通入氯化氢等气体，可经连续地获得通式为(I)的化合物。

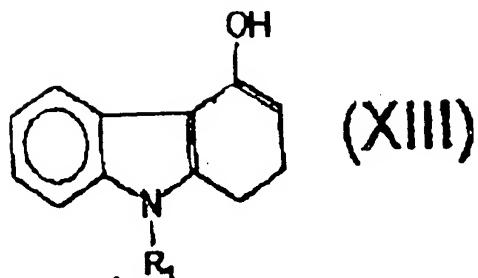
按照本专利提供的制备通式(II)的制备方法(E), 化学结构式(IV)化合物是芳香酮类化合物, 2-甲基咪唑是芳香胺类化合物, 它们在普通的Mannich反应条件下, 主要发生胺醛的缩合反应, 生成树脂状缩聚物, 而且, 属芳香酮类的通式(IV)化合物的



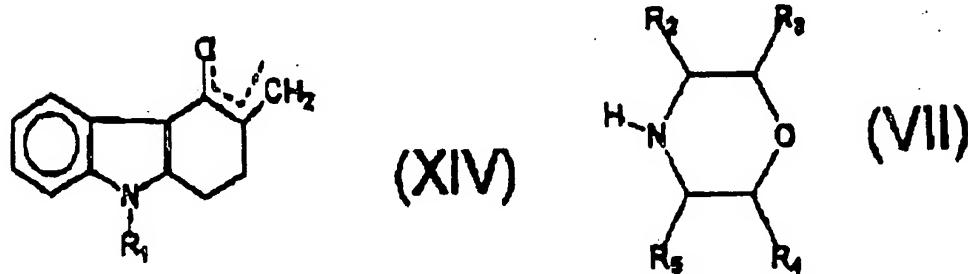
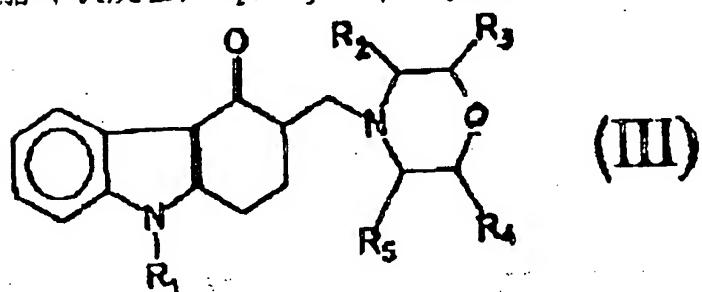
3位氢酸性不够强，但在Lewis酸类催化剂作用下，通过Lewis酸负离子中心电荷向醛胺缩合的亚胺正离子的部份转移，例如经可能的中间体结构式(XI)，促进了亚胺正离子中间体(XII)的生成，化学结构式(IV)的烯醇式中间体化合物(XIII)与亚胺中间体(XII)的加成完成通式(II)



化合物的制备，在结构式（XIII）中 R_1 表示 $C_1\sim C_6$ 的直链或脂环状烷基。

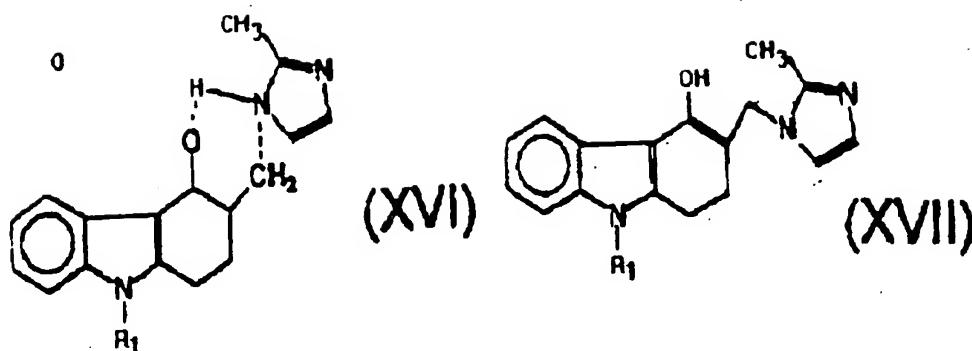


按照本专利提供制备通式(II)化合物的制备方法(C)，在含水的质子型混合溶剂中，化学结构式(III)化合物在Lewis酸催化下迅速解离成可能结构式为(XIV)的不稳定中间体和化学结构式为(VII)的杂环胺分子，化学结构式中： R_1 表示 $C_1\sim C_6$ 的直链或脂环状烷基； R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 表示 $C_1\sim C_3$ 的短链正烷基或异烷基。

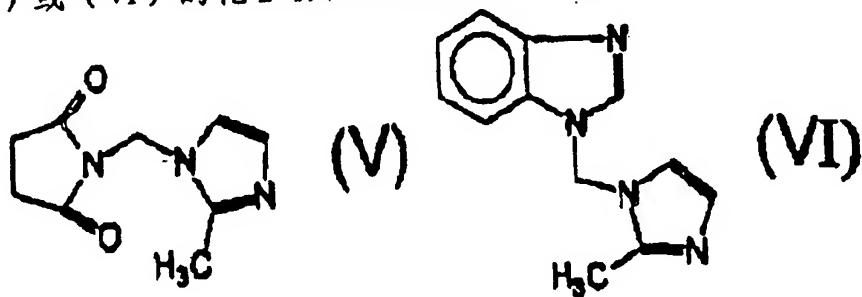


中间体(XIV)经2-甲基咪唑的1, 4加成中间过渡态(XVI), 首先生成化学结构式(XVII)的化合物, (XVII)的C₃, C₄间的双键处于顺式位置, 因此, 立即转化成能量上较稳定的反式位置, 也即(XVII)的酮式结构, 该酮式结构就是结构式为

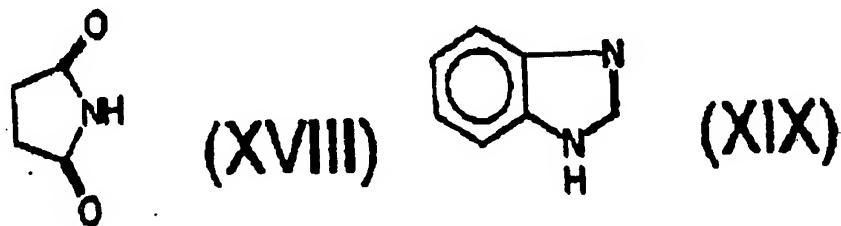
(II) 的化合物.



按照本专利提供的制备化学结构式(II)的制备方法(D),在酸性的质子型溶剂中化学结构式(IV)化合物和化学结构式(V)或(VI)的化合物在加温条件下(如25-100℃)发生

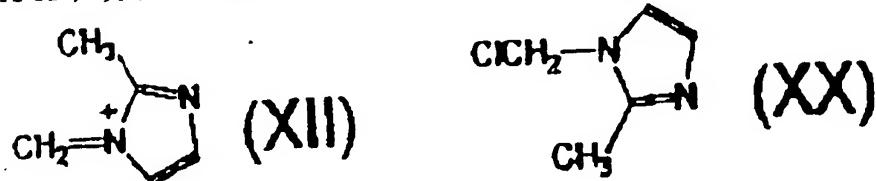


酮交换反应，反应结束后，可以分离得到琥珀酰亚胺（XVIII）或苯骈咪唑（XIX），所以，该交换反应的第一步极可能是：

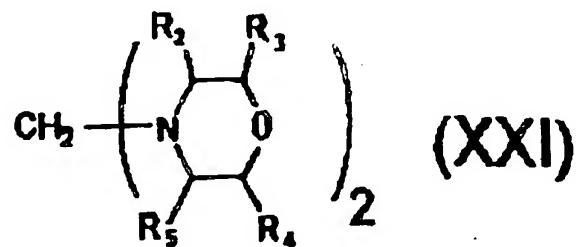


(V) 或 (VI) 发生质子诱导的分解反应，除生成 (VIII) 或 (IX) 外，还生成重要的亚胺正离子中间体 (XII) 和 (IV) 立即发生加成反应而生成化学结构式 (II) 的化合物。在实施制备方法 (D) 时，反应中间体不需要分离纯化，即是一锅法合成。在制备

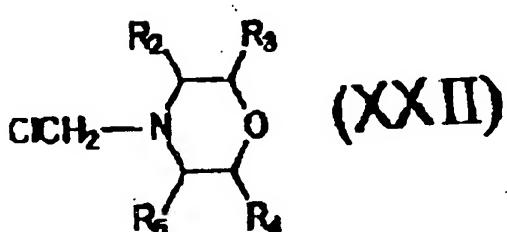
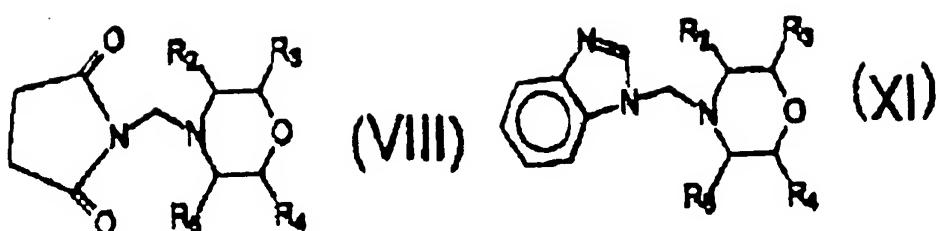
方法(D)中需要的(V)或(VI)从易得的N-氯甲基-2-甲基咪唑(XX)分别和琥珀亚胺或苯骈咪唑加热反应而得。



按照本专利提供的制备化学结构式(III)化合物的制备方法(F)，咔唑-4-酮(IV)，多聚甲醛和结构式(VII)化合物的催化缩合反应，为加快反应，反应中用如 AgNO_3 ， Cu_2X_2 ($X = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$)， $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ ， Al_2O_3 等固体Lewis酸催化剂或它们的混合型复合催化剂或盐酸等无机酸，实施制备方法(F)时，可以是三种组份同时加入，也可以先不加入(IV)和酸，让多聚甲醛和结构式(VII)的胺类化合物，先发生醛胺缩合反应，该缩合反应只可能生成醛胺分子比例为1:2的缩合物(XXI)，(XXI)同样可和(IV)在酸性条件下反应生成结构式(III)化合物。



按照本专利提供的制备结构式(III)化合物的制备方法(G)，化学结构式(IV)化合物和化学结构式(VIII)或(IX)化合物的酮反应，交换反应最好在加温条件下进行(例如30~150℃)，而制备方法(G)中所用的化学结构式(VIII)或(IX)化合物分别由化学结构式化合物(XII)与琥珀酰亚胺(XVIII)或苯骈咪唑(XIX)加热反应而得。



结构式中： R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 表示 $C_1 \sim C_5$ 的短链正烷基或异烷基或氢原子。

按照本专利制备的恩丹西酮及众多的中间体中，特别要提到 1,1,2,2,3-五氢-9-甲基-3-[(吗啡啉基-N)-甲基]-4-氧化咔唑，1,1,2,2,3-五氢-9-甲基-3-[(2',6'-二甲基-吗啡啉基-N)-甲基]-4-氧化咔唑，上述二种咔唑的化学结构由¹H NMR、IR、MS、¹³C NMR 和元素分析结果确认。 $-CH_2CH_2CH-$ 的化学位移在 1.80~3.00 ppm，9位 $N-CH_3$ 的特征性单峰化学位移在 3.68 ppm，3 位的次甲基桥氢在¹H NMR 谱上现出二个双峰，在谱图上还出现吗啡啉部的特征性谱图，在质谱图上，除出现预计的分子离子峰外，M/Z 198 ($M^+ - CH_2 - N - \text{C}_6H_4 - O$) 是上述二种咔唑的共同基峰。在 IR 谱图上，除羰基的 1640 cm^{-1} 峰外，还普遍有 1580 ， 1480 cm^{-1} 的苯环峰。1,1,2,2,3-五氢-9-甲基-3-[(2'-甲基咪唑-1) 甲基]-4-氧化咔唑及它与硅胶复合物的结构差别证明在红外光谱上，复合物的苯环基的特征吸收光谱分别位移 $30\sim40\text{ cm}^{-1}$ 说明该复合物是层迭的平板

状结构，该咔唑是作为负电荷中心，不饱和键与氧化硅的空穴形成氢键，保证了酸和溶剂分子从另一面向咔唑分子的进攻。

本专利涉及到经过新颖反应中间体化合物合成恩丹西酮及其合格生理盐的新方法，反映中间体是经光谱技术和元素分析确认结构的新化合物，具有原料易得，反应条件温和，操作简便，产物易于提纯的优点。

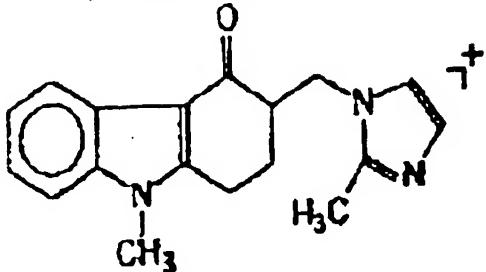
下面的例子说明本发明在经已知化合物校正过的毛细管测定熔点、红外、氢核磁谱和质谱分别在Simadzu IR-440型、Bruker AM 300型和HP 5989A型光谱仪上测定。

实例 A:

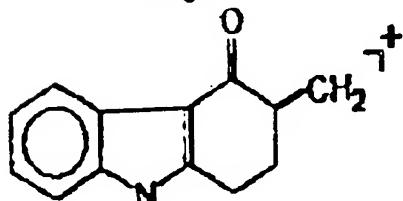
实例 A₁: 盐酸1,1,2,2,3-五氢-9-甲基-3[(2'-甲基咪唑-1-基)甲基]-4-氧化咔唑二水化合物(X)及一水化合物.

由5g (0.017mol) 实例C, D或E制备的化合物(II)和50ml乙酸乙酯混合加热,使成小颗粒的悬浮液,趁热加入装有薄层层析硅胶柱中,柱直径5cm,柱长15cm,通入少量N₂气压力,先用300ml乙酸乙酯洗脱,收集之洗脱液蒸去乙酸乙酯,残留100mg黄色粘液,薄板层析检测为前沿杂质,继而用200ml乙酸乙酯洗脱收集液浓缩,残留物为白色固体,检测为实例F, G制备化合物(III),即回收原料0.8g,然后用1N HCl水溶液洗脱,继而用1000ml水洗脱,水溶液合并浓缩,冷却,结晶,抽滤,结晶物在红外上干燥,得4.75g标题化合物(X),产率90.54%,mp. 176~178℃,分析得4.75g标题化合物(X),产率90.54%,mp. 176~178℃,分析
水化合物,元素分析: C₁₈H₁₉N₃O·HCl·H₂O, MW, 347.83, 实测值
(计算值)%: C 62.44 (62.16), H 6.12 (6.38), N 12.12

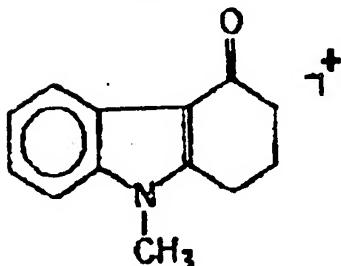
(12.08), Cl 10.46 (10.19); IR: ν_{max} 3200-3400 (OH),
 1630 (C=C), 1620 (C=O), 1580, 1480, 760 cm^{-1} , MS: M/Z,



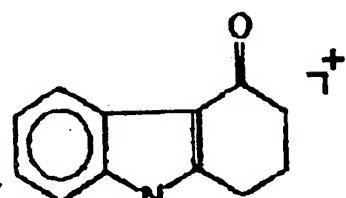
293 (),



211 (),



198 (), 183 (),



149 (), 143 (),

55 ($\text{H}_2\text{C}-\text{CH}\equiv\text{O}^+$); $^1\text{H NMR}$: DMSO- d_6 , δ_{ppm} , 1.90~2.25,
 2.96~3.25, (5H, m, - $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-$), 2.65 (3H, S,
 $\text{C}-\text{CH}_3$), 3.74 (3H, S, $\text{N}-\text{CH}_3$), 4.23~4.31, 4.63~4.69
 $\text{C}-\text{CH}_3$), 7.55~7.69 (2H, d, d $\text{CH}=\text{CH}$),
 7.19~7.29, 7.50~7.55 (3H, m, ArH), 7.97~8.05 (1H, m;
 ArH); $^{13}\text{C NMR}$: δ_{ppm} , 191.18, 152.83, 144.44, 137.41,
 124.05, 122.65, 122.26, 122.20, 122.01, 117.71, 110.60,
 110.26, 46.87, 45.36, 29.76, 26.20, 20.64, 10.42.

实例 A₂:

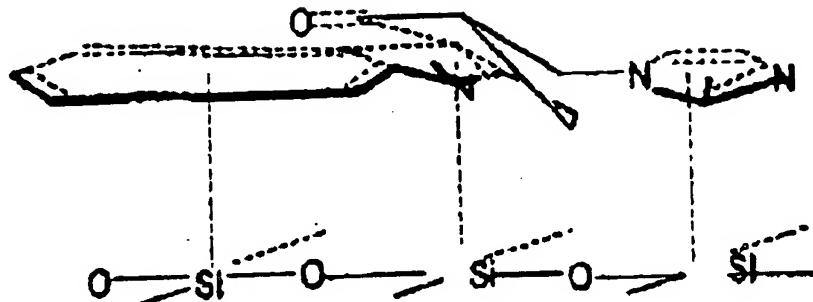
盐酸1,1,2,2,3-五氢-9-甲基-3-[(2'-甲基咪唑-1-基)
甲基]-4-氧化咔唑二水化合物 (X) 及一水化合物.

由5g (0.017mol) 实例 C, D 或 E 制备的化合物 (II) 悬浮于 40ml 乙醇中, 加入30g 氢型阳离子交换树脂, 搅拌半小时后, 悬浮物消失, 继续搅拌半小时, 滤出树脂, 并用乙醇洗涤, 抽干树脂, 放回到烧杯中, 加入40ml 0.1N HCl, 搅拌1~2小时, 滤出酸液, 树脂中再加入新鲜40ml 0.1N HCl 搅拌, 如此反复操作多次, 滤出酸液合并, 浓缩, 冷却, 结晶, 滤出, 干燥, 得4.5g 标题化合物 (X), 产率72.05%, mp. 176~178°C, 放入具 P_2O_5 干燥器中真空干燥, 得一水化合物, 元素分析: $C_{18}H_{19}N_3O \cdot HCl \cdot H_2O$, MW, 374.83, 实测值(计算值)%: C 62.46 (62.16), H 6.24 (6.12), N 12.04 (12.07), Cl 10.41 (10.19); IR, MS, ¹HNMR, ¹³CNMR 光谱与实例 A₁ 产物相同.

实例 A₃:

10mg 1,1,2,2,3-五氢-9-甲基-3-[(2'-甲基咪唑-1-基) 甲基]-4-氧化咔唑溶解于5ml 乙酸乙酯中在薄层硅胶板上作薄板层析, 用5~10% 乙酸乙酯-正己烷作梯次展开剂, 手提式紫外灯检测试剂的展开状况, 用双光束反射式 NICOLET IR 光谱仪, 测定红外光谱, 发现原归属为C=C的吸收峰从 1630cm^{-1} 位移到 1675cm^{-1} 处, 而原归属为C=O吸收峰仅从 1620cm^{-1} 位移到 1625cm^{-1} 处, 表明该氧化咔唑在硅胶上呈重叠式吸附, 分子间氢键由C=C双键作电子结体和硅胶的空穴作电子受体而形成, 而C₄位的C=O键则不与吲哚环和咪唑环在同一平面上, 故C=O键的位移值极小. 1,1,2,2,3-五氢-9-甲基

-3-[(2'-甲基咪唑-1-基) 甲基] -4-氧化咔唑在 SiO_2 表面上呈
如下结构:



HYPETCHEM 三型量化计算表明分子的 π 体系取共平面，羰基位于平面外，二个甲基也位于平面外的构型，分子可获得 3.214 千焦耳 / 摩尔的稳定能，而从双键的红外位移值计算 ($E = h\nu$) 分子 π 电子和 SiO_2 空穴间的作用能为 0.5382 千焦耳 / 摩尔。

实例 B:

盐酸 1,1,2,2,3-五氢-9-甲基-3-[(2'-甲基咪唑-1-基)
甲基] -4-氧化咔唑二水化合物 (X)

实例 C, D 或 E 制备的化合物 (II)，用甲醇重结晶 2 次，干燥后，取 0.25g (0.85mmol) (II) 溶于 5ml 乙醇中，通入干 HCl 气体，待 pH 3 时，停止，冷却，结晶，过滤出固体，用水重结晶，得 220mg 白色标题化合物 (X)，产率 70.45%，mp. 176~178°C，IR、MS、¹H NMR、¹³C NMR 光谱与实例 A₁ 产物相同。

实例 C:

1,1,2,2,3-五氢-9-甲基-3-[(2'-甲基咪唑-1-基) 甲基] -4-氧化咔唑 (II)

实例C₁:

2.5g 2-甲基咪唑溶于20ml乙醇中，在水浴中冷却，加入等当量的浓H₂SO₄搅拌，除去冰浴，加入2.98g (10mmol) 实例F或G制备的化合物(III)，90℃左右，搅拌5小时，蒸去大部分乙醇溶剂，冷却，加入100ml水，析出固体，抽滤，滤并用水洗涤，干燥，得2.5g标题化合物(II)，mp. 220~223℃，含量85%，分析样品：用甲醇重结晶，干燥，得2.2g白色粉状物，mp. 227~228℃，产率75.1%，元素分析：C₁₈H₁₉N₃O，MW, 293.35，实测值(计算值)%：C 73.45 (73.70)，H 6.54 (6.53)，N 14.01 (14.32)；IR、MS测定结果与实例C₂相同；¹H NMR: CDCl₃, δ_{1H} 1.80~1.94, 2.04~2.25, 2.82~3.02 (5H, m, -CH₂-CH₂CH-), 2.46 (3H, s, C-CH₃), 3.68 (3H, s, NCH₃), 4.07~4.14, 4.62~4.69 (2H, dd-dd, -CH₂-), 6.91~6.95 (2H, d-d, CH=CH), 7.31~7.33 (3H, m, ArH), 8.22~8.26 (1H, m, ArH).

实例C₂:

在250ml三口瓶中，加入3克 (0.01mol) 1,1,2,2,3-五氢-9-甲基-3[(吗啡啉基-N-)甲基]-4-氧化咪唑，用3N盐酸调节至pH6，然后，加入40ml正丙醇及5克 (0.06mol) 2-甲基咪唑，搅拌至反应物溶解，在95℃下加热35小时，冷却，滤出固体，在甲醇中脱色和重结晶，得到2.62克白色粉末状固体，mp. 227~228℃，产率85.9%，元素分析C₁₈H₁₉N₃O，MW, 293.35，实验值(计算值)%：C 73.45 (73.72)，H 6.54 (6.58)，N 14.01 (14.22)；IR: ν_{max} 3050, 2920, 2350, 1630, 1620, 1580, 1480, 1280,

1200, 760 cm^{-1} ; MS: M/Z 293 (M^+), 211, 198, 183, 149, 144, 55; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ 8.23~8.26 (1H, m, ArH), 7.33~7.31 (3H, m, ArH), 6.95~6.91 (2H, dd, CH=CH), 4.69~4.62, 4.14~4.07 (2H, dd, dd, - CH_2-), 3.68 (3H, s, NCH₃), 2.46 (3H, s, C-CH₃), 3.02~2.82, 2.25~2.04, 1.94~1.80 (5H, m, - $\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{CH}-$) ppm.

实例C₃:

实验步骤类似于实例C₂, 不同之处仅在于加料次序, 游离和卡唑曼尼希碱和2-甲基咪唑先溶解于正丙醇中, 再用3N盐酸调节反应混合物至pH6, 在95℃下加热35小时后, 按实例C₂方法纯化产物, 胺交换产率达81.3%.

实例C₄:

在250ml三口瓶中加入7.1克 (0.06mol) 2-甲基咪唑盐酸盐, 3克 (0.01mol) 1,1,2,2,3-五氢-9-甲基-3-[(吗啡啉基-N-) 甲基]-4-氧化咔唑和40ml正丙醇, 用3N盐酸调节反应混合物至pH6, 在95℃下加热35小时, 随后按实例C₂方法作后处理, 得到2.35克标题化合物, 产率77.01%.

实例D₁:

1,1,2,2,3-五氢-9-甲基-3-[(2'-甲基咪唑-1-基) 甲基-4-氧化咔唑 (II).

14.85g (0.15mol) 琥珀酰亚胺和15ml二甲基甲酰胺溶液滴

加入由13克(0.1mol)N-氯甲基-2-甲基咪唑, 10.6克(0.1mol)碳酸钠和50ml二甲基甲酰胺组成的反应混合物中, 滴加时保持反应温度为60℃, 滴加完后, 慢慢升温至100℃, 保持此温度搅拌2小时, 冷却, 倾入到1000ml冰水中, 有机相用苯提取 $3 \times 15\text{ml}$, 提取液和有机相合并, 水洗至中性, 蒸去溶剂, 得到粗产品15.9克, 产率92%, 产物不经纯化就用于下一步反应。

2.0g(10mmol)化合物(IV), 2.0g(10.4mmol)N-(2'-甲基咪唑-1-基)甲基-琥珀酰亚胺溶于25ml乙醇中, 用2N HCl调节pH6, 加热回流, 搅拌10小时, 冷却, 加入100ml 1N HCl, 滤出固体不溶物, 水相用苯提取, 苯层水洗, 分出水, 用无水硫酸钠干燥, 并蒸去苯回收化合物(IV)0.8g, 水相碱化用 Na_2CO_3 , 析出固体, 抽滤, 滤并水洗, 干燥, 得标题化合物1.2g mp. 220~223℃, 产率68.26%.

实例 E:

1,1,2,2,3-五氢-9-甲基-3-[(2'-甲基咪唑-1-基) 甲基]-4-氧化味唑(II)

2.0g(10mmol)化合物(IV), 1.2g(40mmol)多聚甲醛, 1.6g(19.5mmol)2-甲基咪唑及40ml乙醇搅拌混合, 再加入 $\text{Cu}_2\text{Cl}_2\text{-HCl}$ 催化剂, 加热回流, 搅拌20小时, 冷却, 50ml 1N HCl搅拌, 不溶物滤出, 水相用苯提取 $3 \times 3\text{ml}$, 苯层合并, 用水洗, 然后用无水硫酸钠碱化, 析出固体, 冷却, 抽滤, 滤出固体水洗, 干燥, 得0.85g粗产物, mp. 218~222℃用甲醇重结晶, 干燥, 得0.26g产物, 产率8.87%, mp. 228~229℃, IR, MS, $^1\text{HNMR}$ 同于实例C制备化合物。

实例 F:

1,1,2,2,3-五氢-9-甲基-3-[(吗啡啉-N-基) 甲基] -

4-氧化咔唑 (II)

2.0g (10mmol) 化合物 (IV), 1.2g (40mmol) 多聚甲醛,

1.74g (20mmol) 吗啡啉溶于20ml乙酸中, 搅拌, 加热70℃下反应5小时, 冷却, 加入50ml 1N HCl, 搅拌, 滤出不溶物, 水相用苯提取3×3ml, 苯层合并, 用水洗涤, 苯层用无水硫酸钠干燥, 蒸去苯, 残留物0.2g, 为回收的 (IV). 水相与洗涤水合并, 用固体NaOH碱化, 析出固体, 冷却, 抽滤, 滤并用水洗, 干燥, 得2.2g标题化合物 (II), 产率81.21%, 分析样品: 用乙酸乙酯重结晶, 得白色晶体, mp. 165.5~166.5℃, 元素分析:

$C_{18}H_{22}N_2O_2$, MW, 298.37, 实测值(计算值)%: C 71.94

(72.46), H 7.53 (7.43), N 9.28 (9.38); IR: ν_{max} 1640, 1620, 1580, 1480, 760 cm^{-1} ; MS: M/Z, 299 ($M^+ + 1$), 298 (M^+), 211 ($M^+ - N$), 198 ($M^+ - CH_2 - N$), 183, 100 ($CH_2 - N$); $^1H NMR$: $CDCl_3$, δ_{1H} , 8.23 (1H, m, ArH), 7.26~7.30 (3H, m, ArH), 3.70~3.78 (4H, m, CH_2OCH_2), 3.86 (3H, s, N-CH₃), 2.20~3.06 (11H, m, CH_2NCH_2 , $CH_2CH_2CH_2CH_2$).

实例 G:

1,1,2,2,3-五氢-9-甲基-3-[(吗啡啉-N-基) 甲基] -

4-氧化咔唑 (III)

14.85g (0.15mol) 琥珀酰亚胺和15ml二甲基甲酰胺溶液滴加入由13克 (0.1mol) N-氯甲基-2-甲基咪唑10.6克 (0.1mol) 碳酸

和50ml二甲基甲酰胺组成的反应混合物中，滴加时保持反应温度为60℃，滴加完后，慢慢升温至100℃，保持此温度搅拌2小时，冷却，倾入到1000ml冰水中，有机相用苯提取 $3 \times 15\text{ml}$ ，提取液和有机相合并，水洗至中性，蒸去溶剂，得到粗产品15.9克，产率92%，产物不经纯化就用于下一步反应。

2.0g (10mmol) 化合物(IV)，2.0g N-(吗啡啉-N-基)甲基琥珀酰亚胺溶于乙醇中，用2N HCl调节pH6，加热回流20小时，蒸去乙醇，加入50ml 1N HCl，搅拌溶解，滤出不溶物，滤液用苯提取，苯层合并，用水洗，无水硫酸钠干燥，蒸去苯，残留物显黄色固体，0.5g检测为回收的化合物(IV)，水相用NaOH碱化，析出固体，过滤，滤并水洗，干燥，得1.2g标题化合物，产率53.69%，分析样品用乙酸乙酯重结晶，mp. 165.5~166.5℃，IR、MS、¹H NMR光谱数据同实例F制得化合物一致。